

**UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKSAMKEIT
VON FIBRINOLYSEHEMMERN FÜR DIE
PROPHYLAXE FETALER HYPOXIEBLUTUNGEN**

Josef Dirschinger

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551925_0034

Aus der I. Frauenklinik und Hebammenschule der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Josef Zander

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKSAMKEIT VON FIBRINOLYSE-
HEMMERN FÜR DIE PROPHYLAXE FETALER HYPOXIEBLUTUNGEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Josef Dirschinger
aus
Hohenwart
1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Kuhn

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. J. Zander

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.1.75



Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	4
B. Fragestellung	6
C. Methodik	7
D. Ergebnisse	9
Tabellen	9
Graphische Darstellungen	17
Besprechung der Ergebnisse	26
1) Arten der Augenhintergrundsblutungen	26
2) Verteilung der Retinahämorrhagien	26
3) Schweregrad der Retinahämorrhagien	27
4) Verteilung der Fundusblutungen bei Kindern von Erst- und Mehrgebärenden	27
5) Abhängigkeit der Retinahämorrhagien von der Dauer der Austreibungsperiode	29
E. Diskussion	31
F. Klinische Schlußfolgerung	38
G. Zusammenfassung	39
H. Literaturverzeichnis	40

A. Einleitung

Häufige Ursache von Mortalität und Morbidität bei Feten und Neugeborenen sind perinatale Hirnschädigungen und damit verbundene intrakranielle Blutungen infolge Hypoxie und Azidose (13, 31).

Die Pathogenese dieser fetalen Hypoxieblutungen wird nicht einheitlich beurteilt.

Zwei Auffassungen stehen sich gegenüber :

- 1.) Die Diapedeseblutungen sind auf eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität zurück zuführen (20, 21, 22, 25, 32).
- 2.) Diapedeseblutungen sind Folge einer plasmatischen Hyperkoagulabilität mit disseminierten intravasalen Gerinnseln (4, 16).

Diese unterschiedlichen Auffassungen müssen zu entgegengesetzten therapeutischen Konsequenzen führen. Im ersten Fall könnte die Gabe von Fibrinolysehemmern an die Mutter intra partum nach Plazentapassage eine fetale Hirnblutung verhindern (20, 21, 22, 23).

Im zweiten Fall wäre von einer solchen Medikation eine Fixierung der intravasalen Gerinnsel zu erwarten und damit eine zusätzliche Schädigung des Feten möglich (4, 8, 14, 16, 26, 27, 37).

Im Geburtsverlauf ist der kindliche Kopf während der Austreibungsperiode der größten Belastung ausgesetzt. Häufige Folge dieser perinatalen Stresssituation sind Stauungshypoxie und Diapedeseblutungen aus Netzhautgefäßen (1, 12, 19, 30, 31, 37).

Zur Beurteilung, ob ein der Mutter in der Austreibungsperiode verabreichter Fibrinolyseinhibitor nach seinem

diaplazentaren Übertritt die Blutungsbereitschaft des Feten herabsetzt, schien uns deshalb die Untersuchung des Augenhintergrundes geeignet.

B. Fragestellung

1. Wie häufig und wie intensiv sind Blutungen am Augenhintergrund bei Neugeborenen ?
Wie beeinflussen geburtshilffliche Kriterien (Dauer der Austreibungsperiode, Erst- und Mehrgebärende) Häufigkeit und Schweregrad der Retinahämorrhagien ?
2. Welchen Einfluß haben prophylaktisch in der Austreibungsperiode der Mutter verabreichte Fibrinolysehemmer auf die fetale Blutungsbereitschaft unter Berücksichtigung der verschiedenen geburtshilfflichen Aspekte ?

C. Methodik

Insgesamt wurden 200 normale Stantangeburten untersucht. Davon wurde in 100 Fällen der Mutter zu Beginn der Austreibungsperiode ein Fibrinolysehemmer verabreicht. Die Kontrollgruppe erhielt keinen Fibrinolyseinhibitor.

Als Fibrinolyseinhibitor verwendeten wir trans-4-Aminomethyl-cyclohexancarbonsäure = AMCHA (Ugurol^R, Molekulargewicht 157,2). AMCHA ist plazentagängig und verteilt sich nach intravenöser Applikation rasch und nahezu ausschließlich im extrazellulären Raum ohne Anreicherung in bestimmten Organen. Die antifibrinolytische Wirksamkeit beruht auf einer Aktivierungshemmung von Plasminogen zu Plasmin. Eine antithromplastische Aktivität ist nicht nachgewiesen; hingegen hat es bei experimentell gesteigerter thromboplastischer Aktivität einen prokoagulatorischen Effekt (2, 6, 11, 15, 20, 28, 38).

AMCHA wurde zu Beginn der Austreibungsperiode der Mutter in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht intravenös injiziert. War die Geburt nach 30 Minuten noch nicht beendet, wurde die Dosis nach diesem Zeitraum wiederholt.

Bei allen Neugeborenen wurde innerhalb von 24 Stunden post partum der Augenhintergrund untersucht. Zur Pupillenerweiterung wurde Mydriaticum "Roche"^R und nach 30 Minuten Phenylephrin (Neosynephrin^R) eingetropft. Die Ophthalmoskopie wurde in indirektem Licht, bei Bedarf auch in rotlichtfreiem Licht, vorgenommen.

- -

Die Stärke der Blutungen wurde in 5 Gruppen unterteilt.
Dabei bedeutete:

a = keine Blutung, b = 1 - 3 Blutungen, c = 4 - 10
Blutungen, d = 11 - 20 Blutungen, e = 21 und mehr
Blutungen; jeweils pro Auge.

Zunächst wurde jedes Auge gesondert beurteilt. Für die
Klassifizierung nach Fällen war dann jeweils der schwe-
rere Befund der beiden Augen maßgebend.

D. Ergebnisse

Tabelle 1

Verteilung der Retinahämorrhagien bei Neonatepremen.

	mit Fibrino- lysehemmer	Kontrolle
Kinder mit Retina- hämorrhagien	46	44
Kinder ohne Retina- hämorrhagien	54	56
Gesamt	100	100

Anteil der ein- und beidseitigen Retinahämorrhagien.

	mit Fibrino- lysehemmer	Kontrolle
einseitige Blutungen	14	20
davon rechtes Auge	6	10
linkes Auge	8	10
beidseitige Blutungen	32	24

Tabelle 2

Intensitätsverteilung der Retinahämorrhagien.

a = keine Blutung, b = 1 - 3 Blutungen, c = 4 - 10 Blutungen, d = 11 - 20 Blutungen, e = 21 und mehr Blutungen.

a) Beurteilung nach Augen

	a	b	c	d	e
mit Fibrinolyse- hemmer, n = 200	122	14	18	14	32
ohne Fibrinolyse- hemmer, n = 200	132	13	23	16	16

b) Beurteilung nach Fällen

	a	b	c	d	e
mit Fibrinolyse- hemmer, n = 100	54	8	9	9	20
ohne Fibrinolyse- hemmer, n = 100	56	10	12	11	11

Tabelle 3

Verteilung der Retinahämorrhagien bei Kindern von Erst- und Mehrgebärenden.

	mit Fibrinolysehemmer	Kontrolle
Kinder von Erstgebärenden	48	37
davon mit Blutung	27	18
ohne Blutung	21	19
Kinder von Mehrgebärenden	52	63
davon mit Blutung	19	26
ohne Blutung	33	37

Tabelle 4

Schweregrad der Retinahämorrhagien bei Kindern von
Erstgebärenden.

a) Beurteilung nach Augen

	a	b	c	d	e
mit Fibrinolyse- hemmer, n = 96	52	11	8	5	20
ohne Fibrinolyse- hemmer, n = 74	44	6	13	4	7

b) Beurteilung nach Fällen

	a	b	c	d	e
mit Fibrinolyse- hemmer, n = 48	21	7	6	3	11
ohne Fibrinolyse- hemmer, n = 37	19	4	6	3	5

Tabelle 5

Schweregrad der Retinahämorrhagien bei Kindern von
Mehrgeschwängerten.

a) Beurteilung nach Augen

	a	b	c	d	e
mit Fibrinolyse- hemmer, n = 104	70	3	9	9	13
ohne Fibrinolyse- hemmer, n = 126	88	7	8	14	9

b) Beurteilung nach Fällen

	a	b	c	d	e
mit Fibrinolyse- hemmer, n = 52	33	2	2	6	9
ohne Fibrinolyse- hemmer, n = 63	37	6	6	8	6

Tabelle 6

Verteilung der Retinalblutungen in Abhängigkeit
von der Dauer der Austreibungsperiode.

1.) Gruppe der Fibrinolysehemmer, n = 100

Dauer der Austreibungsperiode	mit Blutungen	ohne Blutungen
0 - 10	17	28
11 - 20	17	12
21 und länger	12	14

2.) Kontrollgruppe, n = 100

Dauer der Austrei- bungsperiode (min.)	mit Blutungen	ohne Blutungen
0 - 10	21	34
11 - 20	11	8
21 und länger	12	14

Tabelle 7

Schweregrad der Retinahämorrhagien in Abhängigkeit
von der Dauer der Austreibungsperiode.

Beurteilung nach Augen

1.) Gruppe der Fibrinolysehemmer, n = 200

Zeit (min)	a	b	c	d	e
0 - 10	64	4	8	8	6
11 - 20	29	8	6	3	12
21 und länger	29	2	3	3	15

2.) Kontrollgruppe, n = 200

Zeit (min)	a	b	c	d	e
0 - 10	78	6	7	10	9
11 - 20	23	2	8	5	-
21 und länger	31	5	8	1	7

Tabelle 8

Schwerergrad der Retinahämorrhagien in Abhängigkeit
von der Dauer der Austreibungsperiode.

Beurteilung nach Fällen

1.) Gruppe der Fibrinolysehemmer, n = 100

Zeit (min)	a	b	c	d	e
0 - 10	28	2	5	6	4
11 - 20	12	5	3	1	8
21 und länger	14	1	1	2	8

2.) Kontrollgruppe, n = 100

Zeit (min)	a	b	c	d	e
0 - 10	34	5	4	6	6
11 - 20	8	2	4	5	-
21 und länger	14	3	4	-	5

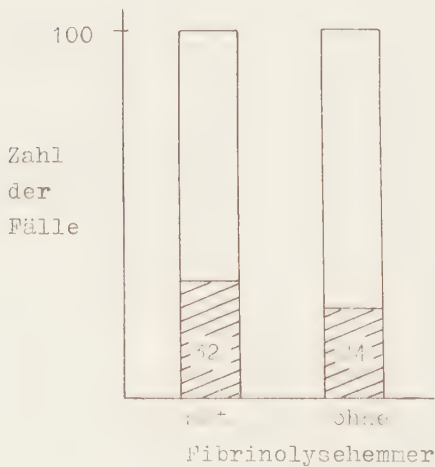
Abbildung 1

Verteilung der Retinahämorrhagien bei Neugeborenen.



Abbildung 2

Anteil der beidseitigen Retinahämorrhagien.



Zeichenerklärung für die Abbildungen 3, 6, 7,
9, 10.



keine Blutungen



1 - 3 Blutungen



4 - 10 Blutungen



11 - 20 Blutungen

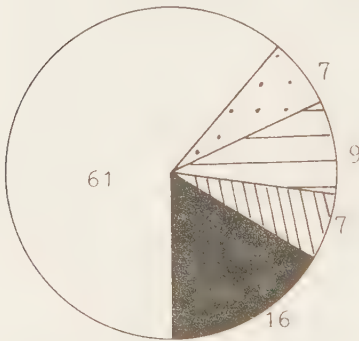


21 und mehr Blutungen

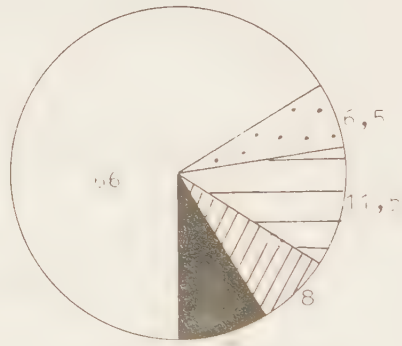
Abbildung 3

Schweregrad der Retinalmorriagien bei Neugeborenen
(in Prozent).

a) Beurteilung nach Augen



mit Fibrinolysehemmer
n = 200

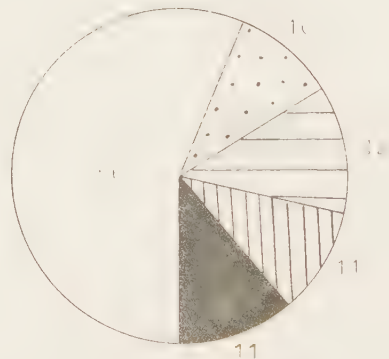


ohne Fibrinolysehemmer
n = 200

b) Beurteilung nach Fällen



mit Fibrinolysehemmer
n = 100



ohne Fibrinolysehemmer
n = 100

Abbildung 4

Retinalhemorrhagien bei Kindern von Erstgebärenden.



Abbildung 5

Retinalhemorrhagien bei Kindern von Mehrgebärenden.

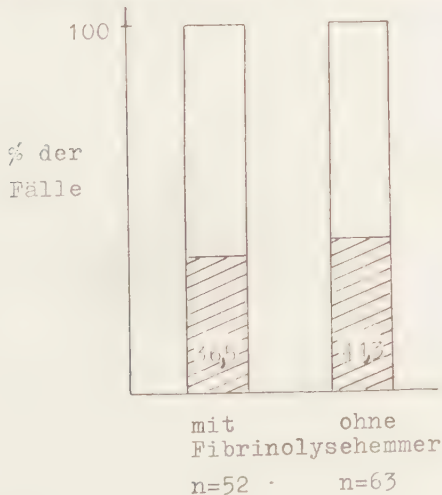
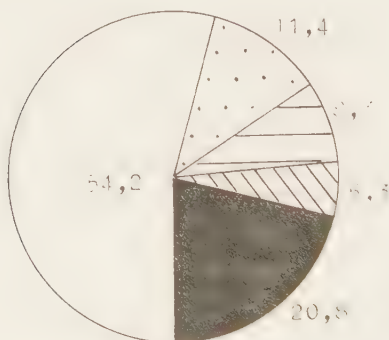


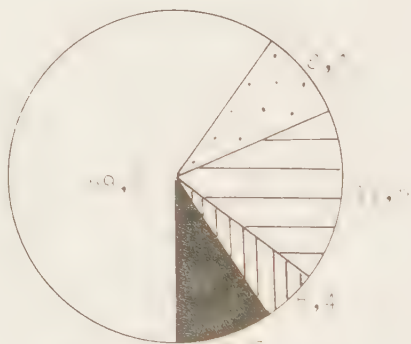
Abbildung 6

Schweregrad der Retinahämorrhagien bei Kindern von Erstgebärenden (in Prozent).

a) Beurteilung nach Augen

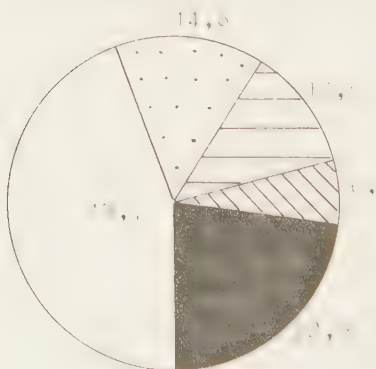


mit Fibrinolysehemmer
n = 96



ohne Fibrinolysehemmer
n = 74

b) Beurteilung nach Fällen



mit Fibrinolysehemmer
n = 48

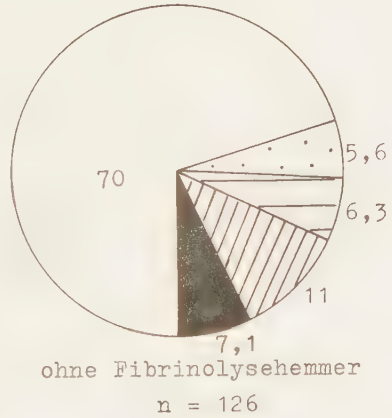
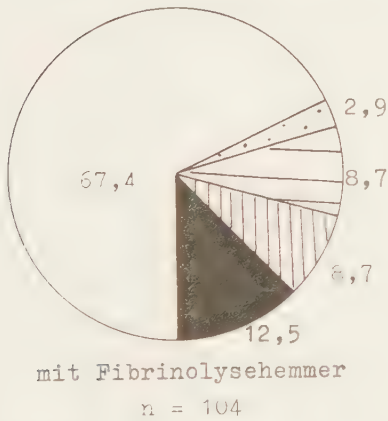


ohne Fibrinolysehemmer
n = 57

Abbildung 7

Schweregrad der Retinahämorrhagien bei Kindern von Mehrgebärenden (in Prozent).

a) Beurteilung nach Augen



b) Beurteilung nach Fällen

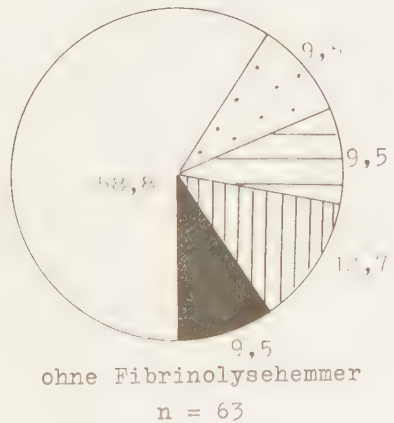
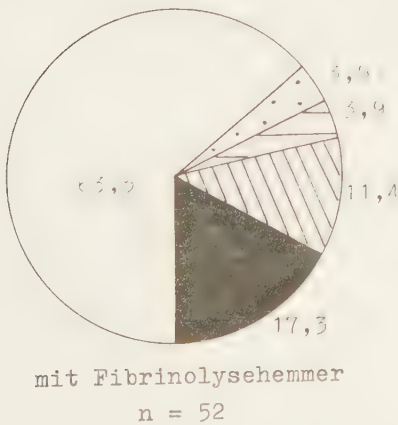


Abbildung 8

Verteilung der Retinahämorrhagien in Abhängigkeit von
der Dauer der Austreibungsperiode (in Prozent).

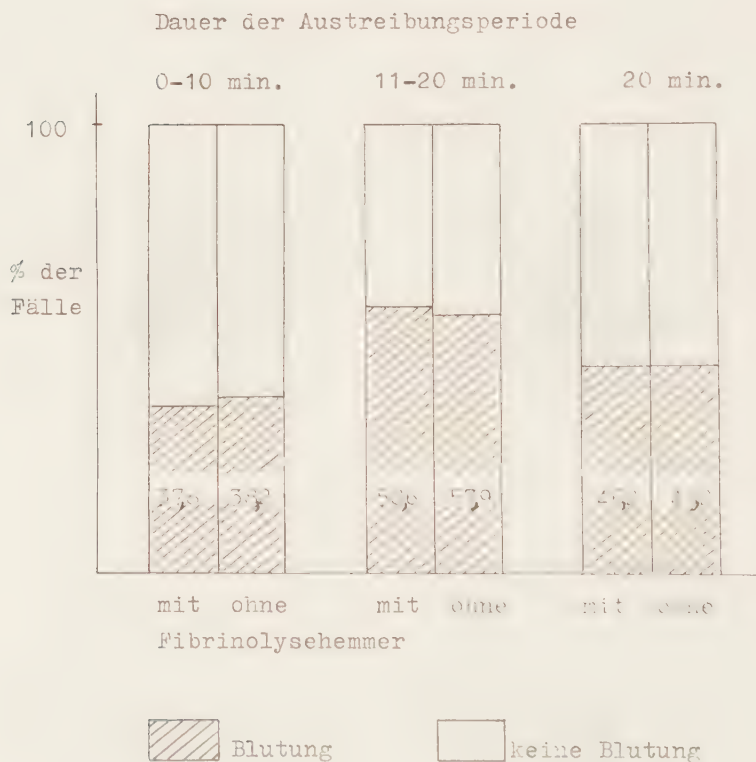
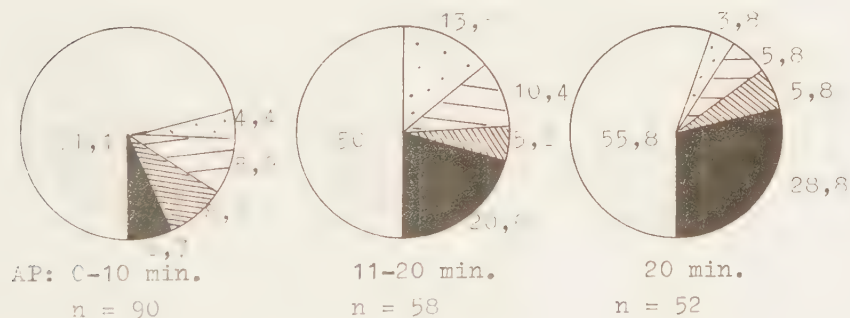


Abbildung 1

Verteilung der Retinalmembranagen in Abhängigkeit von der Dauer der Austreibungsperiode (AP).

Beurteilung nach Augen (in Prozent)

1) Gruppe mit Fibrinolysehemmer



2) Kontrollgruppe

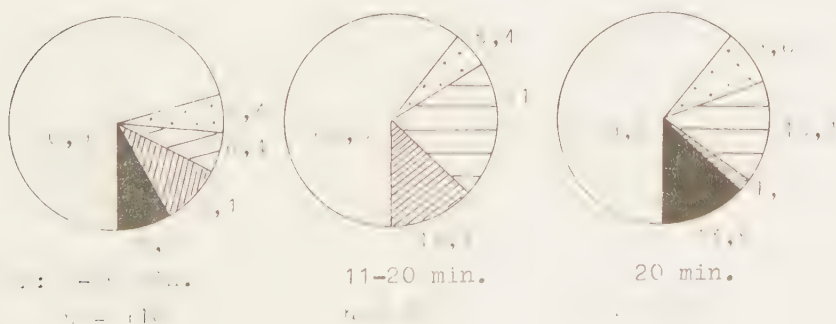
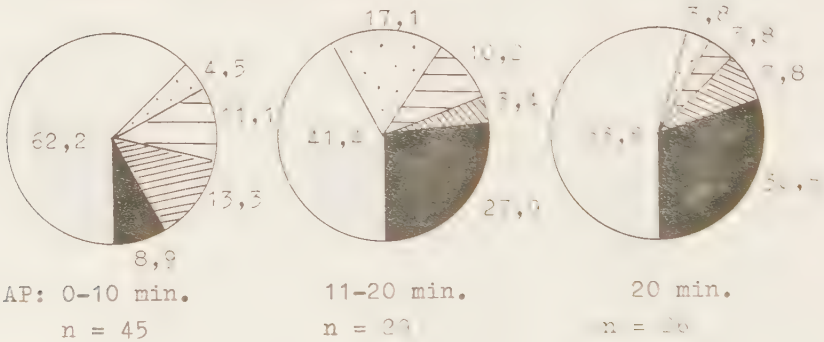


Abbildung 10

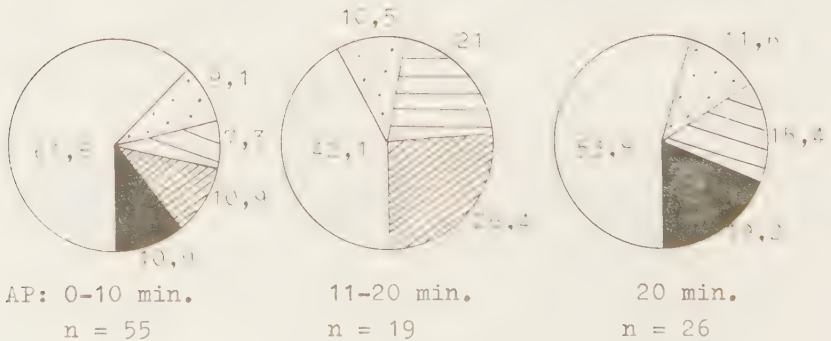
Verteilung der Retinahämorrhagien in Abhängigkeit von der Dauer der Austreibungsperiode (AP).

Beurteilung nach Fällen (in Prozent)

1) Gruppe mit Fibrinolysehemmer



2) Kontrollgruppe



Besprechung der Ergebnisse

1.) Arten der Augenhintergrundsblutungen.

Neben dem hellen Fundus ohne Blutung fanden sich von leichten punkt- und fleckförmigen Hämorrhagien bis zu massenhaften, konfluierenden Blutungsherden alle Übergänge.

Am häufigsten waren strichförmige und flammenförmig flächige Blutungen in der Papillenumgebung und in der mittleren Peripherie. Die Resorption dieser Extravasate erfolgte sehr rasch. Bei Kontrolluntersuchungen zwischen dem 3. und 5. Tag post partum waren keine oder nur noch geringe Blutungsreste zu sehen.

Maculanahe Blutungen waren teilweise dunkelrot, vorgewölbt, schärfer begrenzt und im Gegensatz zu den flächigen Blutungen nach mehreren Tagen noch nicht resorbiert.

2.) Verteilung der Retinahämorrhagien bei Neugeborenen.

(Tab. 1)

Bei insgesamt 46 % der Fälle, in denen der Mutter ante partum ein Fibrinolysehemmer verabreicht worden war und bei 44 % der Kontrollfälle bestanden Augenhintergrundsblutungen unterschiedlicher Intensität (Abb. 1). Beidseitige Retinahämorrhagien fanden sich in 32 % der Fälle mit Fibrinolysehemmer; bei der Kontrollgruppe waren es 24 % (Abb. 2).

Bei den einseitigen Blutungen waren linkes und rechtes Auge etwa gleich häufig betroffen.

3.) Schweregrad der retinalen Hämorrhagien bei Kindern (Tab. 2)

Hinsichtlich der Schwere der Blutungen wurde zunächst jedes Auge einzeln beurteilt (Abb. 3 a).

39 % der Augen in der Gruppe der Fibrinolyseinhibitoren und 34 % der Kontrollgruppe zeigten Hämorrhagien jeden Grades.

Die meisten schweren Blutungen (21 und mehr pro Auge) fanden sich mit 16 % bei der Gruppe der Fibrinolysehemmer.

In der Kontrollgruppe traten sie nur in 8 % der Blutungsfälle auf.

Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,01$).

Ein ähnliches Bild ergibt sich, wenn die Blutungen zu den einzelnen Fällen in Beziehung gesetzt werden (Abb. 3 b). Für die Klassifizierung war jeweils der schwerere Befund der beiden Augen maßgebend.

Während der Gesamtanteil an Blutungen in beiden Gruppen etwa gleich war (46 % zu 44 %), fanden sich die schweren Hämorrhagien mit 20 % in der Gruppe der Fibrinolysehemmer.

Bei der Kontrollgruppe traten 11 % schwere Blutungen auf.

4.) Verteilung der retinalen Hämorrhagien bei Kindern von Erst- und Mehrgebärenden (Tab. 3, 4, 5).

Wegen der unterschiedlichen Belastung, welcher der kindliche Kopf bei Erst- und Mehrgebärenden ausgesetzt ist, wurden diese beiden Gruppen gesondert analysiert.

5. Blutungen bei Kindern Erstgeborender (Abb. 4, 6).

In der Gruppe mit Fibrinolysehemmer hatten 56,3 % der Neugeborenen gegenüber 48,6 % in der Kontrollgruppe Blutungen jeden Grades am Augenhintergrund.

Schwere Blutungen wiesen in der Gruppe mit Fibrinolysehemmer 20,8 % aller untersuchten Augen auf. Im Kontrollkollektiv waren es 9,5 %.

Bei der Beurteilung nach Fällen - für die Klassifizierung war wieder der schwerere Befund der beiden Augen maßgebend - hatten in der behandelten Gruppe 23 % der Neonati schwere Fundusblutungen gegenüber 13,5 % in der Kontrollgruppe.

6. Blutungen bei Kindern von Mehrgeborenden (Abb. 5, 7).

Bei den Kindern von multi-parae war der Anteil der Retinahämorrhagien mit 36,5 % bzw. 41,3 % niedriger als bei Kindern von I-parae.

Mit 36,5 % war die Zahl der Blutungen in der Gruppe mit Fibrinolysehemmer geringer als im Kontrollkollektiv. Schwere Blutungen zeigten in der Gruppe mit Fibrinolysehemmer 12,5 %, in der Kontrollgruppe 7,1 % aller untersuchten Augen.

Setzt man die Blutungen wiederum zu den einzelnen Fällen in Beziehung, so ergeben sich für die Gruppe mit Fibrinolysehemmer 17,3 %, für die Kontrollgruppe 9,5 % schwere Blutungen.

1.) Abhängigkeit der Retinahämorrhagien von der Dauer
der Austreibungsperiode (Tab. 6, 7, 8).

Das Auftreten von Fundusblutungen wurde nach der Dauer der Austreibungsperiode gesondert analysiert (Abb. 8). Dafür teilten wir die Austreibungsphase in drei Zeitabschnitte ein, und zwar 0 - 10 Min., 11 - 20 Min. und 21 und mehr Minuten.

In beiden Kollektiven war das Verhältnis von Fundi mit Blutungen zu denen ohne in den sich entsprechenden Zeiträumen fast gleich. Es zeigte sich jedoch eine Zunahme der Retinahämorrhagien, wenn die Austreibungsperiode länger als 10 Minuten dauerte.

Bei einer Austreibungsperiode bis 10 Minuten fanden sich im Kollektiv der Fibrinolysehemmer in 37,8 % der Fälle Blutungen im Augenhintergrund. Im Zeitabschnitt 11 - 20 Minuten waren es 58,6 % und bei Austreibungsphasen über 20 Minuten 46,2 %.

In der Kontrollgruppe betrug der Anteil der Blutungen für die entsprechenden Zeitabschnitte 38,2 %, 57,9 %, 46,2 %.

Bezüglich der Intensität der Blutungen wurde wiederum zunächst jedes Auge einzeln beurteilt (Abb. 9).

Mit zunehmender Dauer der Austreibungsperiode nahm auch die Zahl der schweren Retinahämorrhagien zu.

Bei einer Austreibungsperiode unter 10 Minuten fanden sich in der Gruppe mit Fibrinolysehemmer 6,7 % schwere Blutungen. In der Vergleichsgruppe betrug ihr Anteil 8,2 %.

Im Zeitabschnitt 11 - 20 Minuten zeigten 20,6 % der Augen schwere Hämorrhagien, während in der Kontrollgruppe keine schweren Blutungen aufgetreten waren.

Bei Austreibungsphasen über 20 Minuten betrug ihr Anteil 28,8 % beim Kollektiv mit Fibrinolysehemmer. In der Kontrollgruppe traten sie in 13,5 % auf.

Setzt man die Blutungsintensität in Beziehung zu den einzelnen Fällen, ergibt sich folgendes Bild (Abb. 10) : Schwere Blutungen wiesen in der Gruppe mit Fibrinolysehemmer bei kurzer Austreibungsperiode (bis 10 Min.) 8,9 % der Fälle auf. Für den Zeitraum 11 - 20 Minuten waren es 27,9 % und bei über 20-minütiger Austreibungsperiode 30,8 % der Fälle.

In der Vergleichsgruppe betrug der Anteil an schweren Blutungen für die entsprechenden Zeiträume 10,9 %, 0 % und 19,2 %.

E. Diskussion

Das Phänomen der Netzhautblutung beim Neugeborenen ist seit langer Zeit bekannt (34). Zahlreiche Autoren sehen in ihm eine mögliche Ursache für spätere kindliche Dauerschäden wie congenitale Amblyopie und Strabismus. Gleichzeitig weisen sie auf die entwicklungsgeschichtlich und funktionell enge Beziehung zwischen Auge und Gehirn hin. Fulst nennt das Auge "das Fenster zum Gehirn." Die Netzhautgefäße geben Auskunft über den Zustand des intracraniellen Gefäßapparates. Retinahämorrhagien können ein Hinweis auf Hirnblutungen sein. Nevenny-Stickel et al. betonen ausdrücklich, daß zwar nicht jede Netzhautblutung von einer Hirnschädigung begleitet sei, jedoch sei fast jeder Hirnschaden mit Blutungen am Augenhintergrund kombiniert (7, 30, 31, 34, 35).

Für das Zustandekommen der Erythrodiapedese aus den Netzhautgefäßen des Neugeborenen sind eine Reihe von kausal untereinander verknüpften Faktoren verantwortlich. Retinahämorrhagien sind das morphologische Substrat einer Stresssituation, die von verschiedenen geburtshilflichen Parametern abhängig ist.

Innerhalb der Polyätiologie spielt - neben Kapillarfragilität und verminderter RES-Clearance beim Feten - der Sauerstoffmangel wahrscheinlich eine dominierende Rolle. Neuweiler und andere sind der Auffassung, daß die Hypoxie eine Disposition schafft, welche beim Vorhandensein bzw. Hinzutreten anderer Faktoren zur Blutung führt (12, 19, 25, 30, 35).

Der fetale Kopf ist während der Austreibungsperiode der größten mechanischen Belastung ausgesetzt. Folge der

- -

vermehrten Druckeinwirkung sind Stauungshypoxie und Diapedeseblutung der Netzhautgefäße (1, 12, 29, 30, 31, 35).

Die Untersuchungsergebnisse bei der unbehandelten Gruppe zeigen, daß fast die Hälfte der Neugeborenen, nämlich 44 %, Netzhautblutungen aufweisen. Während sich unsere morphologische Beschreibung mit der anderer Autoren deckt, schwanken die Angaben über die Häufigkeit von Retinahämorrhagien bei Spontangeburt zwischen 12,2 % und 38 %.

Diese prozentualen Unterschiede bei den verschiedenen Autoren müssen auf die differenten Zeitabschnitte zwischen Geburt und Spiegelung zurückgeführt werden. Die Resorption der Extravasate erfolgt nämlich sehr rasch und ist nach 48 - 72 Stunden weitgehend abgeschlossen. Bei unseren Kontrolluntersuchungen zwischen dem 3. und 5. Tag post partum waren keine oder nur noch geringe Blutungsreste zu sehen.

Je früher die Untersuchung des Augenhintergrundes vorgenommen wird - bei uns spätestens 24 Stunden post partum - umso größer wird die Zahl der diagnostizierten Blutungen sein (1, 7, 12, 19, 29, 30, 31, 34, 35).

Unsere Untersuchungen bestätigen die Auffassung, daß Schweregrad der mechanischen Belastung und Zahl der Retinahämorrhagien eng miteinander korrelieren. Der fetale Kopf ist bei Erstgebärenden infolge der besonderen Weichteilverhältnisse vermehrter Druckeinwirkung ausgesetzt. Entsprechend sind sowohl Gesamtanteil als auch die Zahl der massiven Hämorrhagien bei Kindern von I-parae größer als bei denen von multiparae.

- - -

Ebenso bewirkt eine verlängerte Schädelkompression bei langen Austreibungsperioden eine Zunahme der Retinahämorrhagien.

Bei Kindern, die durch Sectio entbunden wurden, werden dagegen fast keine Blutungen am Augenhintergrund beobachtet (7, 19, 29, 30, 34, 35).

Bei der pathogenetischen Beurteilung der erworbenen fetalen hämorrhagischen Diathese stehen zwei Funktionsabläufe im Vordergrund : 1. die generalisierte intravasale Gerinnung und 2. die intravasale Proteolyse. Wesentliches Problem - da letztlich von grundsätzlicher Bedeutung für die Therapie - ist die Frage, ob diese Funktionsabläufe getrennt ablaufen können, oder ob sie ineinander übergehen.

Bleyl et al. (4) fanden bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung von verstorbenen Neugeborenen, trotz ätiologisch verschiedenartigster Geburtskomplikationen, fibrinreiche intravasale Gerinnsel in der terminalen Strombahn. Das bedeutet, daß verschiedenartige subpartuale Geburtskomplikationen wie Abruptio placentae, Placenta praevia, Nabelschnurumschlingung, Mehrlingsschwangerschaft, Lageanomalien, mechanische Belastungen und viele andere mehr, eine utero-placentare Insuffizienz verursachen, die ihrerseits zu einer Aktivierung des fetalen Gerinnungssystems führen kann.

Blutkreislauf und Hämostase-Potential stehen in enger Wechselbeziehung zueinander. Eine gestörte Hämodynamik mit Hypozirkulation und Stase induzieren Gewebshypoxie und Gewebsazidose. Diese sekundär metabolischen Prozesse bewirken eine Aktivierung des Gerinnungssystems innerhalb der Mikrozirkulation : Es

bildet sich eine erhöhte Gerinnungstendenz des Blutes (Hyperkoagulabilität) aus (4, 9, 18).

Eine Hyperkoagulabilität - das haben tierexperimentelle wie auch pathologisch-anatomische Untersuchungen an Neugeborenen gezeigt - führt nicht notwendigerweise zu Fibrindepositionen und manifesten Blutungen.

Ob es im Rahmen einer plasmatischen Hyperkoagulabilität zu intravasalen Gerinnungsprozessen und damit zum Verbrauch von Gerinnungsfaktoren kommt, hängt vom Schweregrad der utero-placentaren Insuffizienz ab und von den verschiedenen Regulationsmechanismen, die unter physiologischen Bedingungen die Aufrechterhaltung des hämostatischen Gleichgewichts und damit die Eukoagulabilität des Blutes gewährleisten. Das sind einmal das antithrombotische Potential (Antithrombin, Antithrombokinase) und die RES-Clearance-Kapazität, zum anderen die Verfügbarkeit des Fibrinolysepotentials, das beim unreifen Neugeborenen infolge Plasminmangels geringer ausgebildet ist als beim reifen (4, 9, 17, 18).

Die Aktivierung des fibrinolytischen Systems wird als logische Antwort auf intravasale Gerinnungsprozesse aufgefaßt. Lokal präzipitiertes Fibrin provoziert die Freisetzung fibrinolytischer Aktivatoren. Darüber hinaus werden infolge der mit der Mikrozirkulationsstörung verbundenen Gewebshypoxie Gewebskinasen frei, die zusätzlich das mit Fibrin kopräzipitierte Plasmin aktivieren, so daß die Auflösung der Fibrindepositionen erfolgen kann (3, 8, 9).

Trotzdem wird es bei einer massiven Hyperkoagulabilität, z.B. infolge einer intrauterinen Asphyxie trotz Aktivierung der Fibrinolyse zu einer disseminierten intra-

vasalen Gerinnung kommen. Dagegen können bei leichteren Hypoxieformen die entstandenen Fibrinmonomere bei gleichzeitig aktivierter Proteolyse einer enzymatischen Verdauung unterliegen, ehe sie zu fibrinreichen Gerinnseln polymerisiert werden können. Außerdem können in Abhängigkeit vom fibrinolytischen Potential Fibrinmonomer-Fibrinspaltprodukt-Komplexe entstehen, die ebenfalls eine derartige Polymerisation verhindern (3, 4, 8, 17).

Gerinnungsanalytische Untersuchungen zeigten, daß normale reife Neugeborene häufig eine spontane fibrinolytische Aktivität im Nabelschnurblut aufweisen. Dementsprechend konnten auch Fibrinogenspaltprodukte nachgewiesen werden (4, 5). Aus zahlreichen Untersuchungen ist bekannt, daß Sauerstoffmangel und fibrinolytisches Potential eng miteinander korrelieren: Gewebsaktivator wird dann frei, wenn eine Ischämie des Gewebes auftritt. Ludwig konnte zeigen, daß der asphyktische Schock beim Neugeborenen - in deutlicher Abhängigkeit vom Grad der Azidose - eine ubiquitäre Aktivierung des fibrinolytischen Potentials induziert (3, 9, 20, 22, 25).

Diese Resultate führten zu der Überlegung, ob Mobilisierung des proteolytischen Systems und gesteigerte fibrinolytische Aktivität die primäre Antwort auf Mikrozirkulationsstörung und Azidose sei. Klinisch-morphologisches Äquivalent einer auf diese Weise gestörten hämostatischen Balance ist die Erhöhung der Gefäßpermeabilität, gefolgt von perivasalem Ödem und Erythrodiapedese (20, 21, 22, 24, 25, 32).

Der pathogenetische Mechanismus Verbrauchskoagulopathie und / oder Fibrinolyse ist entscheidend für die therapeutische Beeinflussbarkeit der erworbenen fetalen hämorrhagischen Diathese.

Hyperfibrinolytische Zustände können durch Fibrinolyseinhibitoren aufgefangen werden. Eine prophylaktische, antenatale Fibrinolysedepression könnte also eine Aktivierung des proteolytischen Systems hemmen und damit den Spätfolgen der Plasminverminderung, nämlich der manifesten Blutung entgegen wirken (20, 21, 22, 23, 25).

Induzieren jedoch metabolische Prozesse wie Gewebshypoxie und -azidose primär eine mehr oder weniger intensive Hyperkoagulabilität mit entsprechend mehr oder weniger ausgeprägtem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren, ist die Applikation von Fibrinolysehemmern auch bei Zeichen einer Begleitplasminaktivität nicht indiziert. Bleibt eine reaktive Plasminaktivität aus oder wird sie vorzeitig durch Fibrinolysehemmer verhindert, kann die Wiedereröffnung der terminalen Strombahn verhindert werden und eine Fixierung der intravasalen Depositionen erfolgen (2, 4, 8, 11, 14, 16, 26, 27, 33, 37).

Die prophylaktische Fibrinolysedepression bei 100 Neugeborenen ergab hinsichtlich der Frequenz von Retinahämorrhagien keinen signifikanten Unterschied zu 100 Kontrollfällen.

Jedoch zeigte sich, daß der Anteil an schweren Blutungen in der Gruppe, die mit Fibrinolysehemmern behandelt wurde, signifikant höher war als im Kontrollkollektiv. Die Analyse der Retinahämorrhagien im Hinblick auf besondere geburtshilfliche Aspekte (Dauer der Austreibungsperiode, Mutter Erst- oder Mehrgebärende) ergab ein ähnliches Bild.

Der Gesamtanteil an Retinahämorrhagien war auch unter den angeführten Kriterien in den beiden Vergleichsgruppen nicht wesentlich verschieden, während sich in der Gruppe mit Fibrinolysehemmer bei den schweren Blutungen jeweils eine Zunahme abzeichnete.

- - -

Unsere Ergebnisse zeigen, daß die prophylaktische Gabe eines plazentagängigen Fibrinolyseinhibitors an die Mutter intra partum die fetale Blutungsbereitschaft nicht herabsetzt.

Therapeutische Effekte erlauben nicht notwendigerweise Rückschlüsse auf pathogenetische Mechanismen. Jedoch stützen unsere Resultate die Auffassung, daß eine plasmatische Hyperkoagulabilität mit nachfolgenden intravasalen Gerinnungsprozessen das primäre pathophysiologische Ereignis beim Zustandekommen der fetalen Hypoxie-Blutung ist (4, 16).

2. Antifibrinolytika

Die prophylaktische Gabe eines synthetischen Fibrinolysehemmers (AMCHA) führt nicht zu einer Verringerung der Retinahämorrhagien bei Neugeborenen.

Setzt man voraus, daß Retinahämorrhagien einen Schluß auf Hirnblutungen zulassen (31, 35), so ergeben die Untersuchungen, daß eine vorbeugende Fibrinolyse-depression den Feten nicht vor Diapedeseblutungen infolge Stauungshypoxie in der Austreibungsperiode schützen.

Im Hinblick auf die Möglichkeit einer Fixierung intravasaler Gerinnsel ist eine Blutungsprophylaxe mit Fibrinolysehemmern ante partum nicht indiziert.

G. Zusammenfassung

Stauungshypoxie und Diapedeseblutung der Netzhautgefäße sind als Folge der Belastung des Feten in der Austreibungsperiode bekannt.

Die pathogenetische Problematik Hypercoagulabilität und / oder Fibrinolyse für das Zustandekommen fetaler Hypoxieblutungen wird erläutert.

Um zu prüfen, wie weit die fetale Blutungsbereitschaft nach Verabreichung des Fibrinolysehemmers trans-4-Aminomethyl-cyclohexancarbonsäure (10 mg/kg Körpergewicht) an die Mutter in der Austreibungsperiode beeinflusst wird, wurden 200 Spontangeburt analysiert. 100 Fälle erhielten den Fibrinolysehemmer, 100 dienten als Kontrolle.

Innerhalb 24 Stunden post partum fand sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamthäufigkeit der Retinahämorrhagien zwischen beiden Neugeborenenengruppen (46 % bzw. 44%). Schwere Blutungen fanden sich jedoch bei der behandelten Gruppe signifikant häufiger (16 %) als bei der Kontrollgruppe. Bei der Analyse der Retinahämorrhagien bezüglich geburtshilflicher Kriterien (Dauer der Austreibungsperiode, I-parae, multiparae) war der Anteil der schweren Blutungen in der Gruppe mit Fibrinolysehemmer größer, während die Gesamthäufigkeit in den beiden Gruppen ebenfalls nicht wesentlich verschieden war.

Eine Prophylaxe fetaler Blutungen mit Fibrinolysehemmern intra partum ist nach diesen Ergebnissen nicht zu vertreten.

H. LITERATURVERZEICHNIS

1. BACHMANN, K.D. Pathologische Befunde bei Neugeborenen nach Entbindung durch Vakuumextraktion.
FRIEDMANN, G.
WILDEN, H.
SPRINGMANN, L. Geburtsh. u. Frauenheilk. 28 (1968),
SCHMIDT, E. 1089.
BOLTE, A.
- 2) BELLER, F.K. Fibrin deposition in the rabbit
MITCHELL, P.S. kidney produced by protease inhibitors. Thrombos. Diathes.
GORSTEIN, F. haemorrh.
(Stuttg.) 17 (1967), 427.
- 3) BELLER, F.K. Übersicht, Ätiologie und Pathogenese von Gerinnungsstörungen unter der Geburt.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 28 (1968),
117.
- 4) BLEYL, U. Kreislaufschock und disseminierte
BÜSING, C.M. intravasale Gerinnung bei intrauterinem und perinatalem Fruchttod.
Klin. Wschr. 48 (1970) 13.
- 5) BONIFACI, E. Demonstration of split products
BAGGE, P. of fibrinogen in the blood of
GRAVINA, E. normal newborns.
Biol.Neonat. (Basel) 12 (1968) 29.
- 6) DONNER, L. Über den Wirkungsmechanismus
HOUSKOVA, J. einiger Fibrinolysehemmer.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 18
(1968) 439.

- REEST, W. Über die Einwirkung der Vakuum-
Extraktion am kindlichen Schädel.
Zbl. Gynäk. 82 (1960) 321.
- CRAEFF, H.
KUHN, W.
BLEYL, U. Verbrauchskoagulopathie und Lyse-
koagulopathie bei menschlichen
Äquivalenten des Sanarelli-Shwartz-
man-Phänomens (generalisiertes
Shwartzman-Phänomen).
Thrombos. Diathes. haemorrh. 17
(1967) 144.
- 9) HEENE, D.L. Pathophysiologie der Verbrauchsko-
agulopathie und sekundären Fibrino-
lyse.
In: Die gelben Hefte Immunbiologi-
sche Informationen 4 (1972) 153.
- 10) HEISS, H. Neue Gesichtspunkte zur perinatalen
Gehirnschädigung.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 22 (1962)
1305.
- 11) HERSCHLEIN, H.J.
STEICHELE, D.F. Die Wirkung des Fibrinolysehemmers
AMCHA auf die Blutgerinnung bei
gesteigerter thromboplastischer
Aktivität.
Klin. Wschr. 46 (1968) 102.
- 12) HICKL, E.-J.
GRÄSSEL, G.
KUGLER, J.
FRÖSCHL, J.
FENDEL, H. Neurologische, ophthalmologische
und radiologische Untersuchungen bei
Neugeborenen nach Vakuum-Extraktion.
Arch. Gynäk. 207 (1969) 41.
- 13) IGEL, H.
KINTZEL, H.W.
EGGERS, H. Zur Vakuum-Extraktion.
Zbl. Gynäk. 85 (1963) 916.

- 14) SCHIMMSON, S.A. Acute right heart failure during treatment with WACA.
Acta med. scand. 182 (1967) 331.
- 15) KALLER, H. Enterale Resorption, Verteilung und Elimination von 4-Aminomethylcyclohexancarbonsäure (AMCHA) und ϵ -Aminocaprinsäure (ACS) beim Menschen.
Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Pharmakologie und experim. Pathologie 256 (1967) 160.
- 16) FETEN, G.
GRABBE, H. Gerinnungsstörungen in graviditate.
Fortschr. Geb. Gynäk. 39 (1969) 105.
- 17) KUHN, W.
GRABBE, H. Verbrauchskoagulopathie und Lysekoagulopathie bei geburtshilflichen Blutungen, Diagnostik und Therapie.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 26 (1966) 913.
- 18) LEMMER, G.G. Schock, Hämostase und Mikrozirkulation.
In: Neue Aspekte der Trasyloltherapie III, F.K. Schattauer Verlag (Stuttgart-New York) 1969.
- 19) LEMMINGSON, W.
STARK, G. Zur Klinik und Ätiologie der Netzhautblutungen bei Neugeborenen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 17 (1957) 548.

- 20) LUDWIG, H. Pathogenese und Klinik perinataler Zirkulationsstörungen.
In: Neue Aspekte der Trasyloltherapie III, F.K. Schattauer Verlag Stuttgart-New York) 1969.
- 21) LUDWIG, H. Mikrozirkulationsstörungen und Diapedeseblutungen im fetalen Gehirn bei Hypoxie.
Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 33 (1968)
Karger Verlag, Basel.
- 22) LUDWIG, H. Pathogenese und Prophylaxe der fetalen Erstickungsblutung.
Fortschr. d. Med. 17 (1968) 737.
- 23) LUDWIG, H. Zur Anwendung von Trasylol in der Geburtshilfe und Gynäkologie.
In: Neue Aspekte der Trasyloltherapie II Schattauer Verlag (1967)
115.
- 24) LUDWIG, H. Erstickungsblutung.
In: Vasogene Blutungsneigungen
Schattauer Verlag (1968) 171.
- 25) LUDWIG, H. Perinatale Hirnblutung bei Hypoxie und ihre Unterdrückung.
In: Neue Aspekte der Trasyloltherapie I, Schattauer Verlag (Stuttg.-New York) 1965.

- 26) MARGARETTEN, J. Production of the generalised
ZUCHER, H.O. Swartzman reaction in pregnant
McKAY, D.G. rats by intravenous infusion
 of thrombin.
 J. lab. Invest. 13 (1964) 552.
- 27) MARTIN, K. Intrauterine kindliche Thrombose.
PFEIFER, G.W. Geburtsh. u. Frauenheilk. 30 (1970)
 233.
- 28) MARX, R. Zur Differentialtherapie mit Anti-
LATIS, P. fribrinolytika.
MAYER, W. Med. Welt. 19 (1968) 1134.
WEINZIERL, M.
- 29) MIJARES, J. Eye grounds in the new-borns.
 Acta XVIII concilium ophthal. II
 (1958) 1322.
- 30) NEUWEILER, W. Retinahämorrhagien beim Neuge-
ONWUDIWE, E.U. borenen.
 Gynaecologia (Basel) 163 (1967) 27.
- 31) REVELNY-STICHEL Über Netzhautblutungen bei Neuge-
DUESBERG, H. borenen.
TIBURTIUS, H. Zbl. Gynäk. 80 (1958) 1561.
- 32) PANDOLFI, M. Fibrinolytic activity in human veins.
NILSSON, I.M. Lancet II (1967) 127.
ROBERTSON, B.
ISACSON, S.
- 33) PFEIFER, G.W. Proteinasenblockade bei abgestor-
 bener Schwangerschaft.
 Dtsch. med. Wschr. 11 (1968) 479.

- 34) RICHMAN, F. Ophtalmoscopic study of
newborn infants' eyes.
Conc. ophthalmol. 4 (1937) 76.
- 35) SÁNCHEZ-IBÁÑEZ, J.M. Retinahämorrhagien bei Neuge-
BELMONTE-GONZALES, N. borenen nach Vakuum-Extraktion.
NAVARRO-MARTINEZ, A. Gynaecologia (Basel) 156 (1963)
172.
- 36) SCHNEIDER, W. Blutgerinnungsstörungen
GLASSNER, K. Diagnostik 6 (1973) 195.
FRÖHLICH, CH.
- 37) STAMM, H. Diagnose und Therapie der
CALFLISCH, A. Afibrinogenämie post partum.
MALL, M. Gynaecologia (Basel) 156 (1963)
12.
- 38) STEICHELE, D.F. Grundlagen und Therapie der
HERSCHLEIN, H.J. akuten Gerinnungsstörung in
Geburtshilfe und Chirurgie.
Med. Welt 18 (1967) 1931.

- - -

Herrn Prof. Dr. Hickl danke ich für die Überlassung
des Themas.

Die ophthalmologischen Untersuchungen wurden unter
der Leitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. v. Barsewisch,
Oberarzt der Augenklinik der Universität München
durchgeführt. Ich schulde Herrn Priv.-Doz. Dr. v.
Barsewisch größten Dank.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Kuhn für
die Unterstützung bei der Fertigstellung dieser
Arbeit.

Lebenslauf

31.10.45 geboren in Honenwart/Obb. als Sohn der Eheleute Josef und Maria Dirschinger, geb. Resch

1951-1956 Volksschulbesuch in Neuburg a. d. Donau

1956-1965 Besuch der Oberrealschule in Neuburg, Abitur

WS 1965/66 Beginn des Medizinstudiums an der Universität München

WS 1967/68 Physikum

3.8.71 Abschluss des Medizinischen Staatsexamens

1971-1972 Medizinassistentenzeit

3.10.72 Approbation als Arzt

1972-1974 Grundwehrdienst als Stabsarzt

25.4.73 Eheschliessung mit Dr. med. Brita Weinberger

Seit 1.4.74 als Assistenzarzt im Deutschen Herzzentrum München tätig

